



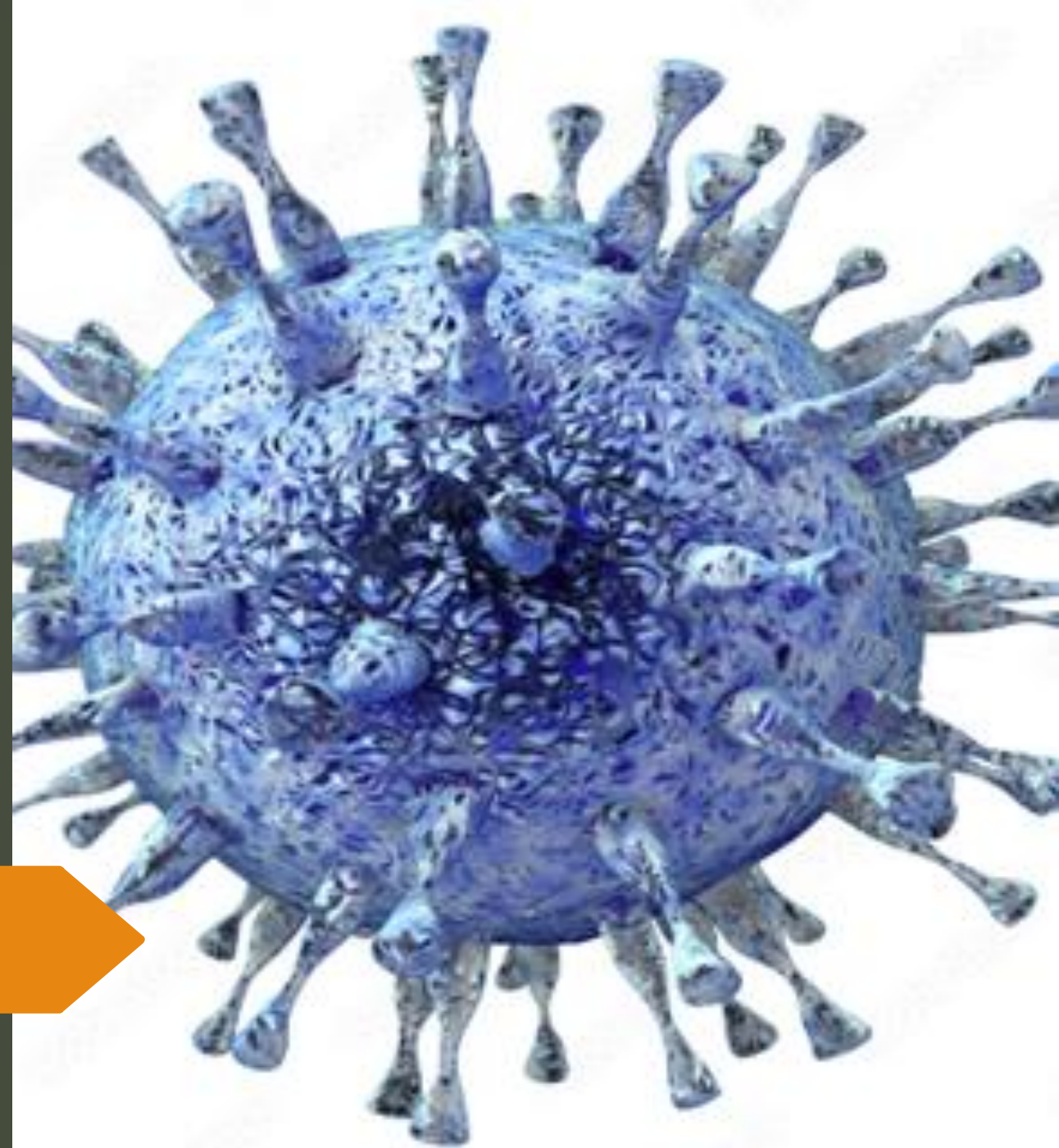
«Μακροχρόνιες προκλήσεις μετά από μεταμόσχευση ήπατος»

Μαρία Ταμπάκη

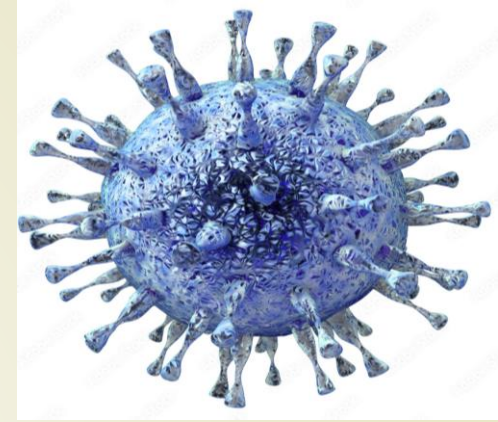
Ειδικευόμενη Γαστρεντερολόγος

Παν/κή Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό

Πρόληψη και
θεραπεία CMV
λοίμωξης



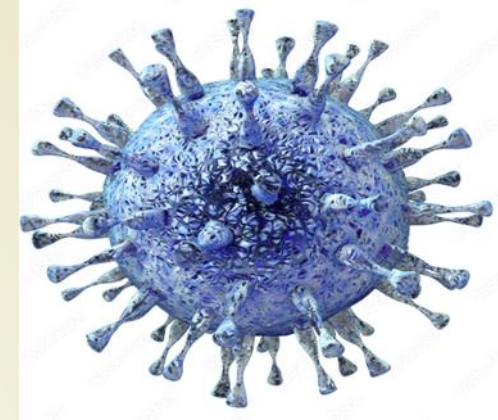
CMV λοίμωξη και μεταμόσχευση ήπατος



- Ποιοι ασθενείς είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο;

 1. **CMV (+) δότης σε CMV (-) λήπτη**
 2. **Αυξημένη ανοσοκαταστολή** (υψηλές δόσεις mycophenolate mofetil, αντι-λεμφοκυτταρικά αντισώματα)
 3. **Απόρριψη μοσχεύματος**
 4. **Συλλοίμωξη** με άλλους ιούς (HIV, HSV 6, 7), βακτήρια ή μύκητες.

Πρόληψη CMV λοίμωξης



► Σε ποιους χορηγούμε προφυλακτική αγωγή;

1. **CMV (-) λήπτες CMV (+) μόσχευματος** πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με ganciclovir (5mg/kg/24h) ή valganciclovir (900mg/24h) **για 3-6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.**
2. **CMV (+) λήπτες** μπορούν να λάβουν valganciclovir (900mg/24h) για 3 μήνες. Εναλλακτικά

	D+/R-	R+	D-/R-
3. Προφυλακτική αγωγή για CMV	ganciclovir (5mg/kg/24h) ή valganciclovir (900mg/24h) για 3-6 μήνες	valganciclovir (900mg/24h) για 3 μήνες ή Παρακολούθηση με PCR	(-)
4. *Πρ με ν			λους

► Ποιους παρακολουθούμε με PCR;

1. Ασθενείς που δε λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή αλλά έχουν λάβει CMV (+) μόσχευμα ή λαμβάνουν θεραπεία για απόρριψη πρέπει να ελέγχονται συχνά με PCR για CMV.
2. Σε ορισμένα κέντρα εφαρμόζεται περιστασιακό screening μετά την ολοκλήρωση της προφυλακτικής θεραπείας.

CMV λοίμωξη-διάγνωση



- ▶ **Διάγνωση CMV λοίμωξης**
- Ανίχνευση υλικού φορτίου + κλινική συνδρομή
- Το υλικό φορτίο συχνά σχετίζεται με τη βαρύτητα και την πρόγνωση

Αλλά:

Βιοψία ιστού σε περιπτώσεις ηπατίτιδας ή προσβολής γαστρεντερικού με χαμηλή ιαιμία

Ασυμπτωματικοί μεταμοσχευμένοι ασθενείς με ιαιμία

Θεραπεία CMV λοίμωξης



► Σε ποιους;

1. Συμπτωματικοί ασθενείς με ιαιμία
2. CMV (+) σε ιστό
3. Εμμένουσα ή αυξανόμενη ιαιμία ανεξαρτήτως συμπτωμάτων

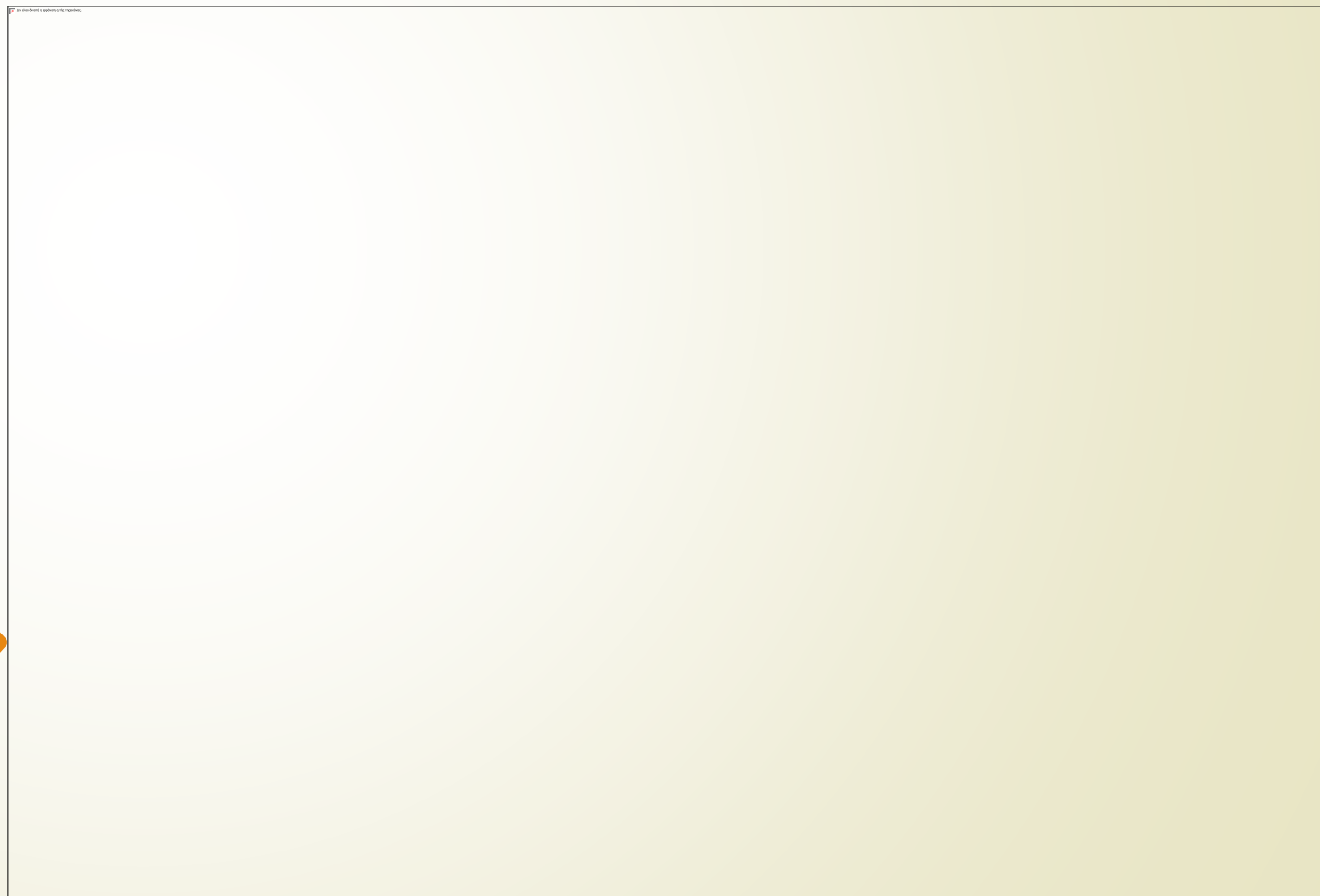
***Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλή ιαιμία:** μείωση ανοσοκαταστολής και επανέλεγχος με PCR.

Θεραπεία CMV λοίμωξης



- ▶ **Θεραπεία:**
- **Ganciclovir 5 mg/kg x2/ 24h** για τουλάχιστον 2 εβδομάδες ή παράταση μέχρι πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων και της ιαιμίας.
- Εναλλακτικά **valganciclovir 900 mg x2** για ήπιας/μέτριας βαρύτητας νόσο εφόσον δεν έχουμε προσβολή ήπατος/γαστρεντερικού.
- **Μείωση ανοσοκαταστολής** αν είναι εφικτό.
- **Σπάνια η αντοχή σε ganciclovir.** Σε ασθενείς με εμμένουσα ιαιμία foscarnet +/- ganciclovir, χορήγηση maribavir, έλεγχος αντοχής σε αντιικά (μεταλλάξεις στα γονίδια UL97 και UL54) αν είναι διαθέσιμος.

Πρόληψη HBV λοιμωξης



Πρόληψη HBV λοίμωξης στη μεταμόσχευση ήπατος

- ▶ Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς η διάγνωση της υποτροπής της HBV λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση του **HBV DNA και του HBsAg**.

- ▶ **Διαθέσιμα θεραπευτικά μέτρα:**

Υπεράνοση γ σφαιρίνη έναντι HBV (HBIG): δέσμευση κυκλοφορούντων ιικών σωματιδίων, μπλοκάρισμα υποδοχέα του HBV στα ηπατοκύτταρα, λύση μολυσμένων κυττάρων μέσω ενεργοποίησης χυμικής ανοσίας.

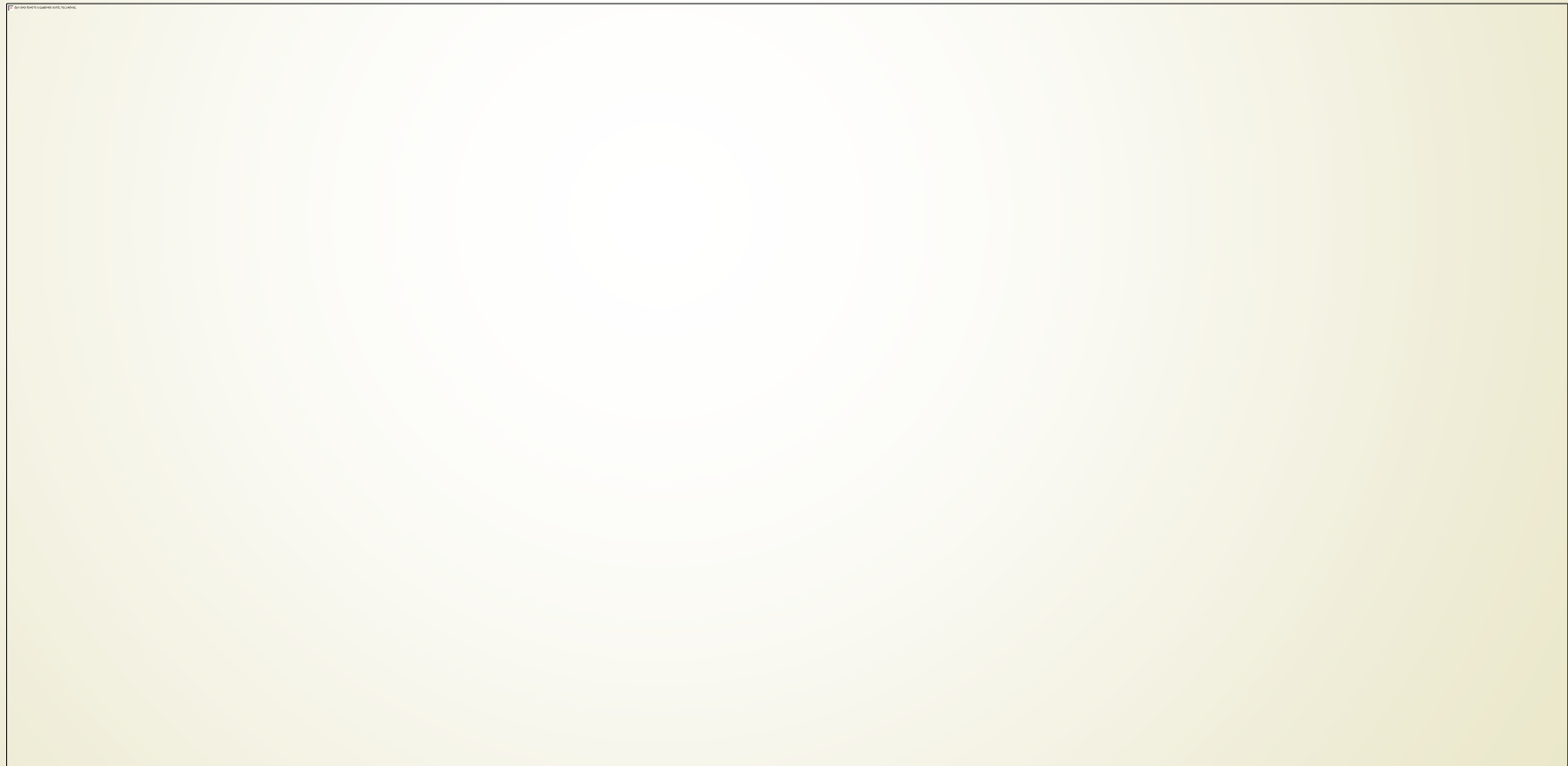
Νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (NAs) υψηλού γενετικού φραγμού: tenofovir, taf (προτίμηση σε επηρεασμένη νεφρική λειτουργία), entecavir. Προσφέρουν τη δυνατότητα μονοθεραπείας (χωρίς HBIG).

Πρόληψη HBV λοίμωξης: HBsAg (+) λήπτης

- ▶ **Ασθενείς με HBV DNA (-) κατά τη μεταμόσχευση:**
 - Χορήγηση **NAs** εφ'όρου ζωής +/- **HBIG** για 4 εβδομάδες (IV, IM, SC)
 - Στόχος: anti-HBs > 50- 100 IU/L 4 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση.
- ▶ **Ασθενείς με HBV DNA (+)/ασθενείς με HBV και ACLF:**
 - Χορήγηση **HBIG** για 1 έτος/έως την αρνητικοποίηση του HBV DNA και **NAs** εφ'όρου ζωής.
 - Στόχος: anti-HBs > 500 IU/L μέχρι τους 3 μήνες, > 100-250 IU/L στους 6 μήνες και > 50-100 IU/L κατόπιν
- ▶ **Ειδικοί πληθυσμοί**
 - **HBV/HDV (+):** Μακροχρόνια χορήγηση HBIG και NAs (διακοπή μετά από 6-12 μήνες σε νέες μελέτες).
 - **Επείγουσα μεταμόσχευση για οξεία ηπατίτιδα Β:** Χορήγηση HBIG και NAs.
 - **Ασθενείς με ΗΚΚ:** ανάλογα με το HBV status



Πρόληψη HBV λοίμωξης: HBsAg (+) λήπτης



Πρόληψη HBV λοίμωξης: HBsAg (-) λήπτης, anti-HBc (+) δότης

- Αυστηρή εφαρμογή **εμβολιασμού για HBV** σε ασθενείς στη λίστα μεταμόσχευσης.
- **Χορήγηση NAs** σε:
 1. anti-HBs (-) λήπτες με anti-HBc (+) μόσχευμα
 2. anti-HBs (+)/ anti-HBc (-) λήπτες με anti-HBc (+) μόσχευμα.
- Η χορήγηση HBIG δεν έχει θέση.
- Προτιμητέα η **χορήγηση anti-HBc (+) μοσχευμάτων σε anti-HBs (+)/anti-HBc (+) λήπτες** (χαμηλά ποσοστά de novo λοίμωξης) ή σε **HBsAg (+) λήπτες**.

Πρόληψη HBV λοίμωξης: HBsAg (+) δότης

- ▶ Ενημέρωση HBsAg (-) λήπτη
- ▶ Τα HBsAg (+) μοσχεύματα πρέπει να χορηγούνται **μόνο εφόσον έχει αποκλεισθεί ηπατική νόσος με εργαστηριακή ή ιστολογική εξέταση**
- ▶ Προτιμητέα η χορήγηση **σε HBsAg (+) ή anti-HBc(+)/anti-HBs(+)** λήπτες (χορήγηση HBIG?)
- ▶ Απαραίτητη η εφ' όρου ζωής θεραπεία με NAs.
- ▶ Αντένδειξη αν HDV (+) λήπτης ή δότης

Βέλτιστη
διαχείριση για
πρόληψη
νεφρικής βλάβης



Μεταμόσχευση ήπατος και χρόνια νεφρική νόσος

- ▶ **30-80%** των μεταμοσχευμένων εμφανίζουν χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σταδίου 3-4 τα πρώτα 10 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση.
- ▶ **5-9%** εμφανίζουν τελικού σταδίου ΧΝΝ και χρήζουν αιμοκάθαρσης ή μεταμόσχευσης νεφρών.
- ▶ Η χρήση του **MELD score** ως βασικού κριτηρίου μεταμόσχευσης και η λήψη **οριακών μοσχευμάτων** έχει αυξήσει τα ποσοστά ΧΝΝ μετά από μεταμόσχευση ήπατος.
- ▶ Η ΧΝΝ επηρεάζει σημαντικά την **άμεσα μετεγχειρητική αλλά και τη μακροχρόνια επιβίωση**.

Μεταμόσχευση ήπατος και χρόνια νεφρική νόσος

► Αίτια εμφάνισης ΧΝΝ μετά από μεταμόσχευση ήπατος:

1. Μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή που βασίζεται σε **αναστολείς καλσινευρίνης (CNIs)**.
2. Προϋπάρχουσα ΧΝΝ- ηπατονεφρικό σύνδρομο.
3. Μετεγχειρητική οξεία νεφρική νόσος.
4. Αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αθηροσκλήρυνση.

Πρόληψη νεφρικής βλάβης

- ▶ **Συνεχής παρακολούθηση** νεφρικής λειτουργίας.
- ▶ **Θεραπεία παραγόντων κινδύνου** (υπέρταση, σακχ. διαβήτη).
- ▶ **Βιοψία νεφρού** επί εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (;
- ▶ Τα CNIs (tacrolimus, κυκλοσπορίνη) παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος της ανοσοκαταστολής αλλά σχετίζονται σημαντικά με νεφροτοξικότητα.
- ▶ Προσαρμογή δόσεων και επιλογή ανοσοκατασταλτικών ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία (μείωση ή διακοπή CNIs).

Πρόληψη νεφρικής βλάβης- Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών

- ▶ **Συνδυασμός mycophenolate mofetil (MMF) με 50% μείωση της δόσης CNIs** σχετίζεται με σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.
- ▶ **Μονοθεραπεία με MMF δε συνιστάται** λόγω αυξημένου κινδύνου οξείας κυτταρικής απόρριψης.
- ▶ **Σχήματα με everolimus (CNI-free)** σχετίζονται με καλύτερη νεφρική λειτουργία-αλλά αυξημένος κίνδυνος οξείας απόρριψης
- ▶ Σε ασθενείς με ΧΝΝ προ της μεταμόσχευσης υπάρχουν δεδομένα χορήγησης **αντισωμάτων IL-2R (basiliximab) με στεροειδή και MMF** και καθυστερημένη χορήγηση χαμηλής δόσης CNIs- **κόστος!!**



Συμπεράσματα

- ▶ Χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας για CMV αμέσως μετά τη μεταμόσχευση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και συχνό screening στη συνέχεια.
- ▶ Θεραπεία για CMV σε ασθενείς με αύξηση ιικού φορτίου (+/- συμπτώματα) ή προσβολή οργάνων.
- ▶ Προσαρμογή αντιϊκής θεραπείας (NAs +/- HBIG) μετά τη μεταμόσχευση ανάλογα με HBV status σε λήπτη και δότη. Όλα τα μοσχεύματα αξιοποιούνται!
- ▶ Στενή παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας, αντιμετώπιση συννοσηροτήτων και σωστή ρύθμιση ανοσοκατασταλτικής αγωγής για πρόληψη εμφάνισης νεφρικής νόσου.

Σας ευχαριστώ!